

## 明細書

### HLA-E キメラ分子

#### 技術分野

本発明は HLA-E キメラ分子に関する。より詳細には、非ヒト哺乳類細胞にヒト NK 細胞の細胞傷害活性に対する抵抗性を賦与する HLA-E キメラ分子及び当該キメラ分子をコードする塩基配列、並びに当該塩基配列で形質転換された非ヒト哺乳類細胞及び非ヒト哺乳動物に関する。

#### 背景技術

臓器移植は極めて有用な治療法である。臓器移植には同種移植と異種移植があり、各々に長所と短所がある。ヒトからヒトへの同種移植には医療として確立されているという長所があるが、ドナーの数に限りがあるという短所がある。一方、非ヒト哺乳類（例えば、ブタ）からヒトへの異種移植には、多数の移植片の供給が可能である等の長所はあるが、超急性拒絶（HAR）や急性血管拒絶（AVR）と称される異種移植に特有な拒絶反応を生じるという短所がある。

そこで、異種移植に特有な拒絶反応の克服を目的として、非ヒト哺乳類にヒト補体制御因子を発現させる方法（例えば、特許文献 1）、靈長類やヒトには存在しないが非ヒト哺乳類に存在する糖鎖非還元末端の Gal $\alpha$ 1,3Gal 配列（以下、 $\alpha$ -Gal 抗原）を減少させる方法（例えば、特許文献 2）、 $\alpha$ -Gal 抗原の生成に係わっている  $\alpha$ -1,3 ガラクトシル転移酵素の遺伝子をノックアウトする方法（例えば、非特許文献 1～2）などが開発されている。

【特許文献 1】 特開平 11-239430 号公報

【特許文献 2】 特開平 2002-291372 号公報

【非特許文献 1】 Science 2002, 295, 1089

【非特許文献 2】 Nat. Biotechnol. 2002, 20, 251

非ヒト哺乳類の移植片がヒトに移植されると、HAR を克服できた場合でも、後者の抗体（抗  $\alpha$ -Gal 抗体など）、補体、血小板、ナチュラルキラー（以下、NK）細胞が前者の細胞に付着して同細胞を活性化する。活性化された細胞は、各種サイトカ

インを放出し、ヘパリンを離脱し、隣接する細胞との間に隙間を生じ、基底膜のコラーゲンを露出させ、血液凝固反応を惹起し、血管を閉塞させ、非ヒト哺乳類の移植片を壊死させる（非特許文献3）。このような拒絶反応は急性血管拒絶 AVR と称されるが、AVR の原因の一つである NK 細胞の細胞傷害活性を効率よく抑制する方法は開発されていなかった。

【非特許文献3】 Xenotransplantation 1998, 5, 169

NK 細胞は標的細胞と 2 種類の受容体を介して接着する。即ち、細胞傷害活性を誘導するキラー細胞活性化受容体、及び自己の MHC クラス I 分子を認識して細胞傷害活性を抑制するキラー細胞抑制性受容体である。そして、前者からのシグナルが後者からのシグナルを上回る場合には、標的細胞を壊死させるが、後者からのシグナルが前者からのシグナルを上回る場合には、標的細胞を壊死させない。

ヒト細胞は HLA クラス I 分子（HLA-A、-B、-C、-E、-F、-G）を発現しているから、ヒト細胞はヒト NK 細胞による細胞傷害を受けない。一方、非ヒト哺乳類細胞はヒト HLA クラス I 分子を発現していないから、ヒト NK 細胞による細胞傷害を受ける。そこで、非ヒト哺乳類細胞をヒト HLA-A、HLA-B、HLA-C 又は HLA-G の遺伝子で形質転換し、ヒト NK 細胞による細胞傷害を回避する方法が開発された（特許文献3）。しかし HLA-A、HLA-B と HLA-C は多型であり、それぞれ 175 種類、344 種類と 90 種類の対立遺伝子が存在するから、それぞれの HLA に対応可能な非ヒト哺乳類細胞を調製することは実際的でなかった。

そこで、HLA-E と HLA-G が多型でないことに着目して、HLA-E と HLA-G の利用が試みられた。その結果、非ヒト哺乳類細胞の表面に HLA-G を発現させることは比較的容易であるが、ヒト NK 細胞による細胞傷害抑制活性は低いこと、逆に非ヒト哺乳類細胞の表面に HLA-E を発現させることは容易でないがヒト NK 細胞による細胞抑制活性は高いこと、が分かった（非特許文献4）。

また非ヒト哺乳類細胞表面の HLA-E 発現量を向上させる目的で、HLA-E、 $\beta_2$  ミクログロブリン及び HLA-A2 のリーダーペプチド（Val-Met-Ala-Pro-Arg-Thr-Leu-Val-Leu）をコードする塩基配列、又は HLA-G のリーダーペプチド（Val-Met-Ala-Pro-Arg-Thr-Leu-Phe-Leu）をコードする塩基配列を用いる試みもなされた。しかし、これら形質転換体の HLA-E の発現量や NK 細胞の細胞傷害抑制活性は十分でなかった（非特許文献5）。

【特許文献 3】 特表平 11-510698 号公報

【非特許文献 4】 Transplantation Proceedings 2000, 32, 939

【非特許文献 5】 Transplantation 2002, 73, 1582

### 発明の開示

本発明は従来技術に存在する上記課題を解決するためになされたものであり、本発明者らは非ヒト哺乳類細胞にヒト NK 細胞による細胞傷害活性への抵抗性を賦与する HLA-E キメラ分子について鋭意検討し、

- (1) HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメインの全部又は一部を、HLA-G1 分子の  $\alpha$  2 ドメインの全部又は一部に置換した HLA-E キメラ分子、
- (2) 前記(1)と共に、HLA-E 分子のシグナルペプチド (SP) を、HLA-G1 分子の SP の一部を改変した改変型 SP に置換した HLA-E キメラ分子、又は
- (3) 前記(2)と共に、HLA-E 分子の  $\alpha$  1 ドメイン及び  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸配列の一部を、それぞれ HLA-G1 分子の  $\alpha$  1 ドメイン及び  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸配列の一部に置換した HLA-E キメラ分子、

のそれぞれをコードする塩基配列を作成し、それらを用いて非ヒト哺乳類細胞を形質転換したところ、HLA-E キメラ分子の発現量が増加すると共に、ヒト NK 細胞による細胞傷害活性に対する抵抗性を増加することを見出して本発明を完成させた。

即ち、本発明は、非ヒト哺乳類細胞にヒト NK 細胞による細胞傷害活性に対する抵抗性を賦与する HLA-E キメラ分子、及びそれらをコードする塩基配列、並びに当該塩基配列で形質転換された非ヒト哺乳類細胞及び非ヒト哺乳動物を提供する。

なお、改変型 SP とは、SP のアミノ酸配列の 1 又は 2 以上のアミノ酸が置換若しくは欠失され、又は 1 又は 2 以上のアミノ酸が付加された配列をいい、例えば、HLA-G1 分子の SP(配列番号 1 1)を改変した SP(Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Val Leu Leu Ser Gly Ala Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala : 配列番号 2 1、以下、改変型 SP という)が例示される。

また、HLA-E 分子のシグナルペプチド (SP)、 $\alpha$  1 ドメイン、 $\alpha$  2 ドメイン、 $\alpha$  3 ドメイン及び膜貫通 (TM) ドメインのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 1 ~ 5 に示し、またそれらの塩基配列をそれぞれ配列番号 6 ~ 10 に示す。

また HLA-G1 分子の SP、 $\alpha$  1 ドメイン、 $\alpha$  2 ドメイン、 $\alpha$  3 ドメイン及び TM

ドメインのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 11～15 に示し、またそれらの塩基配列をそれぞれ配列番号 16～20 に示す。

### 発明を実施するための最良の形態

上記の課題を解決するための本発明の要旨は、非ヒト哺乳類細胞にヒト NK 細胞による細胞傷害活性に対する抵抗性を賦与する HLA-E キメラ分子及びそれらをコードする塩基配列であり、より具体的な例としては下記の性状を有するキメラ分子及びそれをコードする塩基配列が示される。

- (1) 改変型 SP を有すると共に、HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸番号 91～182 ( $\alpha$  1 ドメインの N 末端からの番号である。以下同様) が HLA-G1 分子の  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸番号 91～182 に置換された以外は HLA-E 分子である HLA-E キメラ分子とそれをコードする塩基配列。当該キメラ分子において、SP、 $\alpha$  1 ドメイン、 $\alpha$  2 ドメイン、 $\alpha$  3 ドメイン及び TM ドメインのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 21～25 に示し、またそれらの塩基配列をそれぞれ配列番号 26～30 に示す；
- (2) 改変型 SP を有すると共に、HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメインの後半部分のアミノ酸番号 137-182 が HLA-G1 分子の  $\alpha$  2 ドメインの後半部分のアミノ酸番号 137-182 に置換された以外は HLA-E 分子である HLA-E キメラ分子とそれをコードする塩基配列。当該キメラ分子において、SP、 $\alpha$  1 ドメイン、 $\alpha$  2 ドメイン、 $\alpha$  3 ドメイン及び TM ドメインのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 31～35 に示し、またそれらの塩基配列をそれぞれ配列番号 36～40 に示す；
- (3) 改変型 SP を有すると共に、HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメインの後半部分のうちのその前半部分のアミノ酸番号 137-150 を HLA-G1 分子の  $\alpha$  2 ドメインの後半部分のうちその前半部分のアミノ酸番号 137-150 に置換された以外は HLA-E 分子である HLA-E キメラ分子とそれをコードする塩基配列。当該キメラ分子において、SP、 $\alpha$  1 ドメイン、 $\alpha$  2 ドメイン、 $\alpha$  3 ドメイン及び TM ドメインのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 41～45 に示し、またそれらの塩基配列をそれぞれ配列番号 46～50 に示す；
- (4) HLA-E 分子の SP 又は改変型 SP を有し、HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸番号 147 がシスティンに置換された以外は HLA-E 分子である HLA-E キメラ分子とそれをコードする塩基配列。当該キメラ分子において、HLA-E 分子の SP を

有するキメラ分子の SP、 $\alpha$ 1 ドメイン、 $\alpha$ 2 ドメイン、 $\alpha$ 3 ドメイン及び TM ドメインのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 51～55 に示し、またそれらの塩基配列をそれぞれ配列番号 56～60 に示し、また改変型 SP を有するキメラ分子の SP、 $\alpha$ 1 ドメイン、 $\alpha$ 2 ドメイン、 $\alpha$ 3 ドメイン及び TM ドメインのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 61～65 に示し、またそれらの塩基配列をそれぞれ配列番号 66～70 に示す；

(5) HLA-E 分子の SP 又は改変型 SP を有し、HLA-E 分子の  $\alpha$ 1 ドメインのアミノ酸番号 11 がアラニンに置換されていると共に、 $\alpha$ 2 ドメインのアミノ酸番号 147 がシステインに置換されている以外は HLA-E 分子である HLA-E キメラ分子とそれをコードする塩基配列。当該キメラ分子において、HLA-E 分子の SP を有するキメラ分子の SP、 $\alpha$ 1 ドメイン、 $\alpha$ 2 ドメイン、 $\alpha$ 3 ドメイン及び TM ドメインのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 71～75 に示し、またそれらの塩基配列をそれぞれ配列番号 76～80 に示し、また改変型 SP を有するキメラ分子の SP、 $\alpha$ 1 ドメイン、 $\alpha$ 2 ドメイン、 $\alpha$ 3 ドメイン及び TM ドメインのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 81～85 に示し、またそれらの塩基配列をそれぞれ配列番号 86～90 に示す；及び  
(6) 前記(1)から(5)の何れかの HLA-E キメラ分子をコードする塩基配列の一つで形質転換され作製された、ヒト NK 細胞による細胞傷害活性に対する抵抗性を賦与された非ヒト哺乳類細胞又は非ヒト哺乳動物。

ヒト HLA クラス I 分子はシグナルペプチド (SP)、 $\alpha$ 1 ドメイン、 $\alpha$ 2 ドメイン、 $\alpha$ 3 ドメイン及び膜貫通 (TM) ドメインから成り、これに  $\beta_2$  ミクログロブリン ( $\beta_2 m$ ) が配された構造を探る。

また、ヒト HLA クラス I 分子は、立体構造的に、 $\alpha$ 1 ドメインと  $\alpha$ 2 ドメインで形成される溝に、シグナルペプチド (SP) に由来するオリゴペプチドを挟み込んで抗原提示する。

前述のように、非ヒト哺乳類細胞を HLA-G の遺伝子を用いて形質転換させることは比較的容易であるが、ヒト NK 細胞傷害活性抑制能は低い。逆に、非ヒト哺乳類細胞を HLA-E の遺伝子を用いて形質転換させれば、より高いヒト NK 細胞傷害活性抑制能を得られるが、形質転換させること自体が容易でない。そこで、ヒト NK 細胞の細胞傷害活性に対する抵抗性を非ヒト哺乳類細胞に賦与することを目的として、HLA-G1 分子と HLA-E 分子の分子内ドメインを入れ換えた HLA-E キメラ分子

をコードする塩基配列を作製し、非ヒト哺乳類の細胞株を形質転換し、抗 HLA 抗体 (B9.12.1、コスモバイオ) を使用して発現強度の増減を FACS 解析し、鋭意検討した。そして後記の実施例が示すように、次に掲げる HLA-E キメラ分子をコードする塩基配列で形質転換された非ヒト哺乳類細胞の HLA-E 発現量は増加し、ヒト NK 細胞の細胞傷害活性に対する抵抗性が増加することを見出した。

- (1) HLA-E 分子の SP (配列番号 1) を、HLA-G1 分子の SP(配列番号 11) を改変した SP (配列番号 21 ; 後記実施例で使用した改変型 SP である) と置換すると共に、HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメイン (アミノ酸番号 91-182) を HLA-G1 分子の  $\alpha$  2 ドメイン (アミノ酸番号 91-182) に置換した HLA-E キメラ分子 (配列番号 21 ~30 参照)、
- (2) HLA-E 分子の SP を上記改変 SP と置換すると共に、HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメインの後半部分 (アミノ酸番号 137-182) を HLA-G1 分子の  $\alpha$  2 ドメインの後半部分 (アミノ酸番号 137-182) に置換した HLA-E キメラ分子 (配列番号 31~40 参照)、
- (3) HLA-E 分子の SP を上記改変 SP と置換すると共に、HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメインの後半部分のうちのその前半部分 (アミノ酸番号 137-150) を HLA-G1 分子の  $\alpha$  2 ドメインの後半部分のうちその前半部分(アミノ酸番号 137-150)に置換した HLA-E キメラ分子 (配列番号 41~50 参照)、
- (4) HLA-E 分子の SP を上記改変 SP と置換する又は置換しないで、HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸番号 147 のセリンを HLA-G1 分子の  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸番号 147 のシステインに置換した HLA-E キメラ分子 (配列番号 51~60 及び配列番号 61~70 参照)、及び
- (5) HLA-E 分子の SP を上記改変 SP と置換する又は置換しないで、HLA-E 分子の  $\alpha$  1 ドメインのアミノ酸番号 11 のセリン及び同  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸番号 147 のセリンのそれぞれを HLA-G1 分子の  $\alpha$  1 のアミノ酸番号 11 のアラニン及び同  $\alpha$  2 のアミノ酸番号 147 のシステインに置換した HLA-E キメラ分子 (配列番号 71~80 及び配列番号 81~90 参照)。

上記(1)から(5)に記載の何れか一つの HLA-E キメラ分子をコードする塩基配列と遺伝子プロモーター (例えば、 $\beta$  アクチンのプロモーター、pMCP のプロモーターなど) 及び／又はその他の発現調節配列からなる導入遺伝子を構築し、非ヒト哺

乳類の細胞を形質転換すれば、ヒト NK 細胞の細胞傷害活性に対する抵抗性を有する非ヒト哺乳類細胞を調製することができる。

また当該導入遺伝子をマイクロインジェクション法により非ヒト哺乳類の受精卵に注入すれば、ヒト NK 細胞の細胞傷害活性に対する抵抗性を有する細胞、組織、臓器から成る非ヒトトランスジェニック哺乳動物を調製することができる。本発明における非ヒトトランスジェニック哺乳動物は、ヒト以外の哺乳動物であれば特に限定されず、例えば、ブタ、マウス、ラット、ハムスター、ウシ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、イヌ、ネコなどが例示され、異種移植を考慮すると、ドナーとして好適なブタが好ましい。

さらに、ヒト NK 細胞の細胞傷害活性に対する抵抗性を有する非ヒト哺乳類細胞をドナー細胞として核移植法を適用すれば、ヒト NK 細胞の細胞傷害活性に対する抵抗性を有する細胞、組織、臓器から成る非ヒトクローン哺乳動物を調製することができる。これらの非ヒトトランスジェニック哺乳動物又は非ヒトクローン哺乳動物の作製方法としては、公知の方法及び至適条件を適宜選択すればよい。

### 産業上の利用可能性

本発明の HLA-E キメラ分子は非ヒト哺乳類細胞に効率よく発現するので、ヒト NK 細胞による細胞傷害活性に対する抵抗性を非ヒト哺乳類細胞に賦与することができる。従って、本発明の HLA-E キメラ分子は、非ヒト哺乳類の細胞、組織、臓器をヒトに異種移植する際に生じるヒト NK 細胞による細胞傷害や急性血管拒絶（AVR）の発生の防止に奏効する。

### 実施例

以下、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

#### 実施例 1

##### 各種 HLA-E キメラ分子の非ヒト哺乳類細胞での発現（1）

表 1 に記載の構成から成るアミノ酸配列をコードする塩基配列を発現ベクターである pCXN（チキンの  $\beta$  アクチンプロモーター、CMV のエンハンサーを有する）に導入した。次に各導入遺伝子を CHO 細胞に導入し、抗 HLA 抗体(Pan-Class I 抗体、

B9.12.1、コスモバイオ) を用いて FACS 解析し、発現量の相対値を求めた。なお、発現ベクターの作製、形質転換などの操作は、遺伝子組換技術の常法に準じて行った(以下、同様)。

その結果を表1に示す。

表1. 各種 HLA-E キメラ分子の非ヒト哺乳類細胞に於ける発現

記号	分子の構成	発現相対量
(1) HLA-G1	HLA-G1 分子	100
(2) HLA-E	HLA-E 分子	<1
(3) HLA-E(V)	上記(2)の SP を改変型 SP に置換	2
(4) E(V)-TM	上記(3)の TM を上記(1)の TM に置換	2
(5) E(V)- $\alpha$ 3TM	上記(3)の $\alpha$ 3, TM を上記(1)の $\alpha$ 3, TM に置換	<1
(6) E(V)- $\alpha$ 2	上記(3)の $\alpha$ 2 を上記(1)の $\alpha$ 2 に置換	62
(7) E(V)- $\alpha$ 1 $\alpha$ 3TM	上記(3)の $\alpha$ 1, $\alpha$ 3 と TM を上記(1)の $\alpha$ 1, $\alpha$ 3 と TM に置換	<1
(8) E(V)- $\alpha$ 1	上記(3)の $\alpha$ 1 を上記(1)の $\alpha$ 1 に置換	<1
(9) E(V)- $\alpha$ 1-1	上記(3)の $\alpha$ 1 の前半部分を上記(1)の $\alpha$ 1 の前半部分に置換	<1
(10) E(V)- $\alpha$ 1-2	上記(3)の $\alpha$ 1 の後半部分を上記(1)の $\alpha$ 1 の後半部分に置換	<1
(11) E(V)- $\alpha$ 2-1	上記(3)の $\alpha$ 2 の前半部分を上記(1)の $\alpha$ 2 の前半部分に置換	<1
(12) E(V)- $\alpha$ 2-2	上記(3)の $\alpha$ 2 の後半部分を上記(1)の $\alpha$ 2 の後半部分に置換	29
(13) E(V)- $\alpha$ 2-2-1	上記(3)の $\alpha$ 2 の後半部分のうちの前半部分を上記(1)の $\alpha$ 2 の後半部分のうちの前半部分に置換	26
(14) E(V)- $\alpha$ 2-2-2	上記(3)の $\alpha$ 2 の後半部分のうちの後半部分を上記(1)の $\alpha$ 2 の後半部分のうちの後半部分に置換	4

(注1) 改変型 SP : MAVMAPRTLVLSSGALTLETWA

(注2) SP : シグナルペプチド、 $\alpha$ 1:  $\alpha$ 1 ドメイン、 $\alpha$ 2:  $\alpha$ 2 ドメイン、 $\alpha$ 3:  $\alpha$ 3 ドメイン、TM: 膜貫通ドメイン。

表1に示す結果から、HLA-E 分子の SP 配列を HLA-G1 の SP に類似する改変型 SP (配列番号 21) に置換すると共に、HLA-E 分子の  $\alpha$ 2 ドメイン (アミノ酸番号 91-182)、HLA-E 分子の  $\alpha$ 2 ドメインの後半部分 (アミノ酸番号 137-182) 又は HLA-E 分子の  $\alpha$ 2 ドメインの後半部分のうちのその前半部分 (アミノ酸番号 137-150) をそれぞれに対応する HLA-G1 分子のアミノ酸配列に置換することによって、HLA-E キメラ分子は効率よく CHO 細胞上に発現することが確認された。

## 実施例 2

### 各種 HLA-E キメラ分子の非ヒト哺乳類細胞での発現（2）

表 2 に記載の構成から成るアミノ酸配列をコードする塩基配列を発現ベクターである pCXN に導入した。次に各導入遺伝子を CHO 細胞に導入し、抗 HLA 抗体を用いて FACS 解析した。その結果を表 2 に示す。

表 2. 各種 HLA-E キメラ分子の非ヒト哺乳類細胞に於ける発現

記号	分子の構成	FACS の ピーク
(1) Vector	ベクターのみ	4.94
(2) HLA-E	HLA-E 分子	15.07
(3) HLA-E(V)	上記(2)の SP を改変型 SP に置換	36.84
(4) HLA-E(147)	上記(2)の $\alpha$ 2 ドメインのアミノ酸 147 のセリ ンをシステインに置換	121.84
(5) HLA- E(Vx147)	上記(4)の SP を改変型 SP に置換	313.97

表 2 に示す結果から、HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸番号 147 のセリンを HLA-G1 分子の  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸番号 147 のシステインに置換した HLA-E キメラ分子は効率よく CHO 細胞上に発現することが確認された、また HLA-E 分子の SP 配列を改変型 SP (配列番号 21) に置換すると共に HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸配列番号 147 をシステインに置換した HLA-E キメラ分子はさらに効率よく CHO 細胞上に発現することが確認された。セリンの  $\beta$  位の水酸基 (-OH) をシステインのチオール基 (-SH) に置換することにより HLA-E キメラ分子はさらに効率よく CHO 細胞上に発現することが確認された。

## 実施例 3

### HLA-E キメラ分子を発現する非ヒト哺乳類細胞のヒト NK 細胞の細胞傷害活性に対する抵抗性

表 3 に記載の構成から成るアミノ酸配列をコードする塩基配列を発現ベクターである pCXN に導入した。次に各導入遺伝子をブタ血管内皮細胞 (SEC) に導入し、各安定細胞株を作製した。各形質転換 SEC 細胞にヒト NK 様細胞 (YT) を 5 : 1 の割合で作用させ (37°C、4 時間)、SEC から遊離される乳酸脱水素酵素 (LDH) を

指標としてヒト NK 細胞の細胞傷害活性を測定し、細胞傷害率の相対値を求めた。その結果を表 3 に示す。

表 3. 各種ブタ血管内皮細胞のヒト NK 細胞の細胞傷害活性に対する抵抗性

形質転換細胞	内容	細胞傷害率 (相対値)
(1) SEC	遺伝子導入操作なし	100 <sup>a</sup>
(2) Mock	Mock 遺伝子を導入	94 <sup>a</sup>
(3) HLA-E(V)	HLA-E 分子の SP を改変型 SP に置換した HLA-E キメラ分子をコードする塩基配列で形質転換	85 <sup>b</sup>
(4) HLA-E(V,147)	HLA-E 分子の SP を改変型 SP に置換すると共に、HLA-E 分子の $\alpha$ 2 ドメインのアミノ酸 147 をシステインに置換した HLA-E キメラ分子をコードする塩基配列で形質転換	35 <sup>c</sup>
(5) HLA-E(V,11,147)	上記(4)に加え、 $\alpha$ 1 ドメインのアミノ酸 11 をアラニンに置換した HLA-E キメラ分子をコードする塩基配列で形質転換	21 <sup>a</sup>

(注) <sup>a,b,c,d</sup> : 異なる上付き文字を有する群間では有意差あり (P<0.05)。

表 3 に示す結果から、HLA-E 分子の SP を改変型 SP に置換した HLA-E キメラ分子、HLA-E 分子の SP を改変型 SP に置換すると共に HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸番号 147 をシステインに置換した HLA-E キメラ分子、及び、上記に加え  $\alpha$  1 ドメインのアミノ酸番号 11 をアラニンに置換した HLA-E キメラ分子、の何れかをコードする塩基配列で形質変換されたブタ血管内皮細胞はヒト NK 細胞による細胞傷害を抑制することが確認された。

## 請求の範囲

1. 下記のアミノ酸配列を有する HLA-E キメラ分子。
  - (1) HLA-E 分子の  $\alpha$  2 ドメインの全部又は一部を、HLA-G1 分子の  $\alpha$  2 ドメインの全部又は一部に置換した HLA-E キメラ分子、
  - (2) 前記(1)と共に、HLA-E 分子のシグナルペプチド (SP) を、HLA-G1 分子の SP の一部を改変した改変型 SP に置換した HLA-E キメラ分子、又は
  - (3) 前記(2)と共に、HLA-E 分子の  $\alpha$  1 ドメイン及び  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸配列の一部を、それぞれ HLA-G1 分子の  $\alpha$  1 ドメイン及び  $\alpha$  2 ドメインのアミノ酸配列の一部に置換した HLA-E キメラ分子。
2. 請求項 1 に記載される各 HLA-E キメラ分子をコードする塩基配列。
3. 請求項 2 に記載される塩基配列で形質転換された非ヒト哺乳動物細胞又は非ヒト哺乳動物。

## SEQUENCE LISTING

配列番号： 1

配列の長さ： 21

配列の型： P R T

その他の情報： HLA-E の SP

配列

Met Val Asp Gly Thr Leu Leu Leu Leu Ser Glu Ala Leu Ala  
Leu Thr Gln Thr Trp Ala

配列番号： 2

配列の長さ： 90

配列の型： P R T

その他の情報： HLA-E の  $\alpha$  1 ドメイン

配列

Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ser Val Ser Arg Pro  
Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp  
Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met  
Val Pro Arg Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr Trp  
Asp Arg Glu Thr Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg  
Val Asn Leu Arg Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala

配列番号： 3

配列の長さ： 92

配列の型： P R T

その他の情報： HLA-E の  $\alpha$ -2 ドメイン

配列

Gly Ser His Thr Leu Gln Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro  
Asp Arg Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly  
Lys Asp Tyr Leu Thr Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala

Val Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Glu Gln Lys Ser Asn Asp Ala  
Ser Glu Ala Glu His Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Asp Thr Cys Val  
Glu Trp Leu His Lys Tyr Leu Glu Lys Gly Lys Glu Thr Leu Leu  
His Leu

配列番号：4

配列の長さ：92

配列の型：P R T

その他の情報：HLA-E の  $\alpha$ -3 ドメイン

配列

Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His  
Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu  
Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln Asp Gly Glu Gly His Thr Gln Asp  
Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln  
Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Gln Arg Tyr  
Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Val Thr Leu  
Arg Trp

配列番号：5

配列の長さ：63

配列の型：P R T

その他の情報：HLA-E の膜貫通ドメイン

配列

Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala  
Gly Leu Val Leu Leu Gly Ser Val Val Ser Gly Ala Val Val Ala  
Ala Val Ile Trp Arg Lys Lys Ser Ser Gly Gly Lys Gly Ser  
Tyr Ser Lys Ala Glu Trp Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Glu Ser  
His Ser Leu \*

配列番号： 6

配列の長さ： 63

配列の型： DNA

その他の情報： HLA-E の SP

配列

```
atggtagatg gaaccctcct tttactcctc tcggaggccc tggcccttac ccagacctgg 60
gcg
```

配列番号： 7

配列の長さ： 270

配列の型： DNA

その他の情報： HLA-E の α1 ドメイン

配列

```
ggctcccaact ccttgaagta ttccacact tccgtgtccc ggcccgccg cggggagccc 60
cgcttcatct ctgtgggcta cgtggacgac acccagttcg tgcccttcga caacgacgcc 120
gcgagtccga ggtatggtgcc gcgggcgccc tggatggagc aggaggggtc agagtattgg 180
gaccgggaga cacggagcgc cagggacacc gcacagatit tccgagtcaa tctgcggacg 240
ctgcgcggct actacaatca gagcgaggcc
```

配列番号： 8

配列の長さ： 276

配列の型： DNA

その他の情報： HLA-E の α2 ドメイン

配列

```
gggtctcaca ccctgcagtg gatgcatggc tgcgagctgg ggcccgacag ggccttcctc 60
cgcggtatg aacagttcgc ctacgacggc aaggattatc tcacccctgaa tgaggacactg 120
cgctcctgga ccgcggtgga cacggcggct cagatctccg agcaaaaagtc aaatgatgcc 180
tctgaggcgg agcaccagag agcctacctg gaagacacat gcgtggagtg gctccacaaa 240
tacctggaga agggaaagga gacgctgctt cacctg
```

配列番号： 9

配列の長さ： 276

配列の型： D N A

その他の情報： HLA-E の α3 ドメイン

配列

```
gagcccccaa agacacacgt gactcaccac cccatctctg accatgaggc caccctgagg 60
tgctgggccc tgggcttcta ccctgcggag atcacactga cctggcagca ggatggggag 120
ggccataaccc aggacacgga gctcgtagg accaggcctg cagggatgg aacttccag 180
aagtggcag ctgtggtggt gccttctgga gaggagcaga gatacacgtg ccatgtgcag 240
catgaggggc tacccgagcc cgtcaccctg agatgg
```

配列番号： 10

配列の長さ： 192

配列の型： D N A

その他の情報： HLA-E の膜貫通ドメイン

配列

```
aagccggctt cccagcccac catccccatc gtgggcatca ttgctggcct ggttctccctt 60
ggatctgtgg tctctggagc tgtggttgct gctgtgatat ggaggaagaa gagctcaggt 120
ggaaaaggag ggagctactc taaggctgag tggagcgcaca gtgcccaggg gtctgagtct 180
cacagcttgt aa
```

配列番号： 11

配列の長さ： 24

配列の型： P R T

その他の情報： HLA-G1 の SP

配列

```
Met Val Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Phe Leu Leu Leu Ser Gly
Ala Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala
```

配列番号： 12

配列の長さ：90

配列の型：PRT

その他の情報：HLA-G1 の  $\alpha 1$  ドメイン

配列

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Ala Ala Val Ser Arg Pro  
Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Met Gly Tyr Val Asp Asp  
Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ser Ala Cys Pro Arg Met  
Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp  
Glu Glu Glu Thr Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln Thr Asp Arg  
Met Asn Leu Gln Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala

配列番号：13

配列の長さ：92

配列の型：PRT

その他の情報：HLA-G1 の  $\alpha 2$  ドメイン

配列

Ser Ser His Thr Leu Gln Trp Met Ile Gly Cys Asp Leu Gly Ser  
Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly  
Lys Asp Tyr Leu Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala  
Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys Arg Lys Cys Glu Ala Ala  
Asn Val Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val  
Glu Trp Leu His Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Met Leu Gln  
Arg Ala

配列番号：14

配列の長さ：92

配列の型：PRT

その他の情報：HLA-G1 の  $\alpha 3$  ドメイン

配列

Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Val Phe Asp Tyr

Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu  
Ile Ile Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp  
Val Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln  
Lys Trp Ala Ala Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr  
Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu  
Arg Trp

配列番号： 1 5

配列の長さ： 4 0

配列の型： P R T

その他の情報： HLA-G1 の膜貫通ドメイン

配列

Lys Gln Ser Ser Leu Pro Thr Ile Pro Ile Met Gly Ile Val Ala  
Gly Leu Val Val Leu Ala Ala Val Val Thr Gly Ala Ala Val Ala  
Ala Val Leu Trp Arg Lys Lys Ser Ser Asp \*

配列番号： 1 6

配列の長さ： 7 2

配列の型： D N A

その他の情報： HLA-G1 の SP

配列

atggtgttca tggcgccccc aaccctttc ctgctgtct cggggggccct gacccttgacc 60  
gagacacctggg cg

配列番号： 1 7

配列の長さ： 2 7 0

配列の型： D N A

その他の情報： HLA-G1 の  $\alpha$  1 ドメイン

配列

ggctcccaact ccatgaggta tttagcgcc gccgtgtccc ggcccgcccg cggggagccc 60

cgcttcatcg ccatgggcta cgtggacgac acgcagttcg tgcggttcga cagcgactcg 120  
gcgtgtccga ggatggagcc gcgggcgccc tgggtggagc aggaggggcc agagtattgg 180  
gaagaggaga cacggaacac caaggcccac gcacagactg acagaatgaa cctgcagacc 240  
ctgcgcggct actacaacca gagcgaggcc

配列番号：18

配列の長さ：276

配列の型：DNA

その他の情報：HLA-G1 の α 2 ドメイン

配列

agttctcaca ccctccagtg gatgattggc tgcacactgg ggtccgacgg tcgcctcc 60  
cgcgggtatg aacagtatgc ctacgatggc aaggattacc tcgcctgaa cgaggacctg 120  
cgctcctgga ccgcagcggc cactgcggct cagatctcca agcgcaagtg tgaggcggcc 180  
aatgtggctg aacaaaggag agcctacctg gagggcacgt gcgtggagtg gctccacaga 240  
tacctggaga acgggaagga gatgcgtcag cgcgcg

配列番号：19

配列の長さ：276

配列の型：DNA

その他の情報：HLA-G1 の α 3 ドメイン

配列

gaccccccac agacacacgt gacccaccac cctgtctttg actatgaggc caccctgagg 60  
tgctggcccc tgggcttcta ccctgcggag atcatactga cctggcagcg ggtatggggag 120  
gaccagaccc aggacgtgga gctcgtggag accaggcctg cagggatgg aacctccag 180  
aagtgggcag ctgtgggtgt gccttctgga gaggagcaga gatacacgtg ccatgtcag 240  
catgaggggc tgccggagcc cctcatgctg agatgg

配列番号：20

配列の長さ：123

配列の型：DNA

その他の情報：HLA-G1 の膜貫通ドメイン

配列

aagcagtctt ccctgcccac catccccatc atgggtatcg ttgctggcct ggttgtccctt 60  
gcagctgttag tcactggagc tgccgtcgct gctgtgctgt ggagaaaagaa gagctcagat 120  
tga

配列番号：21

配列の長さ：24

配列の型：P R T

その他の情報：改变型 SP

配列

Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Val Leu Leu Leu Ser Gly  
Ala Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala

配列番号：22

配列の長さ：90

配列の型：P R T

その他の情報：α1 ドメイン

配列

Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ser Val Ser Arg Pro  
Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp  
Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met  
Val Pro Arg Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr Trp  
Asp Arg Glu Thr Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg  
Val Asn Leu Arg Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala

配列番号：23

配列の長さ：92

配列の型：P R T

その他の情報：α2 ドメイン

## 配列

Ser Ser His Thr Leu Gln Trp Met Ile Gly Cys Asp Leu Gly Ser  
Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly  
Lys Asp Tyr Leu Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala  
Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys Arg Lys Cys Glu Ala Ala  
Asn Val Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val  
Glu Trp Leu His Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Met Leu Gln  
Arg Ala

配列番号：24

配列の長さ：92

配列の型：P R T

その他の情報：α3 ドメイン

## 配列

Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His  
 Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu  
 Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln Asp Gly Glu Gly His Thr Gln Asp  
 Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln  
 Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr  
 Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Val Thr Leu  
 Arg Trp

配列番号：25

配列の長さ：63

配列の型：P R T

その他の情報：膜貫通ドメイン

## 配列

Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala  
 Gly Leu Val Leu Leu Gly Ser Val Val Ser Gly Ala Val Val Ala  
 Ala Val Ile Trp Arg Lys Lys Ser Ser Gly Gly Lys Gly Ser

Tyr Ser Lys Ala Glu Trp Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Glu Ser  
His Ser Leu \*

配列番号：26

配列の長さ：72

配列の型：DNA

その他の情報：改变型 SP

配列

```
atggcggtca tggcgcccg aaccctcgtc ctgctactct cgggggcccct gaccctgacc 60
gagacctggg cg
```

配列番号：27

配列の長さ：270

配列の型：DNA

その他の情報：α1ドメイン

配列

```
ggctcccaact ccttgaagta tttccacact tccgtgtccc ggcccgccg cggggagccc 60
cgcttcatct ctgtggctta cgtggacgac acccagttcg tgcgcttcga caacgacgcc 120
gcgagtccga gcatggtgcc gcggcgccg tggatggagc aggagggtc agagtattgg 180
gaccgggaga cacggagcgc cagggacacc gcacagattt tccgagtgaa tctgcggacg 240
ctgcgcggct actacaatca gagcggaggcc
```

配列番号：28

配列の長さ：276

配列の型：DNA

その他の情報：α2ドメイン

配列

```
agttctcaca ccctccagtg gatgattggc tgcgacctgg ggtccgacgg tcgcctcctc 60
cgcgggtatg aacagtatgc ctacgatggc aaggattacc tcgcccgtaa cgaggacctg 120
cgctccctgga ccgcagcggc cactgcggct cagatctcca agcgcaagtg tgaggcggcc 180
```

aatgtggctg aacaaaggag agcctacctg gagggcacgt gcgtggagtg gctccacaga 240  
tacctggaga acgggaagga gatgctgcag cgcg

配列番号：29

配列の長さ：276

配列の型：DNA

その他の情報：α3ドメイン

配列

gagcccccaa agacacacgt gactcaccac cccatctctg accatgaggc caccctgagg 60  
tgctgggccc tggccttcta ccctgcggag atcacactga cctggcagca ggatggggag 120  
ggccataaccc aggacacgga gtcgtggag accaggcctg cagggatgg aaccttccag 180  
aagtggcag ctgtggtggt gccttctgga gaggagcaga gatacacgtg ccatgtgcag 240  
catgaggggc tacccgagcc cgtcaccctg agatgg

配列番号：30

配列の長さ：192

配列の型：DNA

その他の情報：膜貫通ドメイン

配列

aagccggctt cccagccccac catccccatc gtgggcatca ttgctggcct ggttctccctt 60  
ggatctgtgg tctctggagc tgtggttgct gctgtatat ggaggaagaa gagctcaggt 120  
ggaaaaggag ggagctactc taaggctgag tggagcgaca gtgcccgagg gtctgagtct 180  
cacagcttgt aa

配列番号：31

配列の長さ：24

配列の型：prt

その他の情報：改变型SP

配列

Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Val Leu Leu Leu Ser Gly

Ala Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala

配列番号：3 2

配列の長さ：9 0

配列の型：P R T

その他の情報：α 1 ドメイン

配列

Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ser Val Ser Arg Pro  
Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp  
Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met  
Val Pro Arg Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr Trp  
Asp Arg Glu Thr Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg  
Val Asn Leu Arg Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala

配列番号：3 3

配列の長さ：9 2

配列の型：P R T

その他の情報：α 2 ドメイン

配列

Gly Ser His Thr Leu Gln Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro  
Asp Arg Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly  
Lys Asp Tyr Leu Thr Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala  
Val Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys Arg Lys Cys Glu Ala Ala  
Asn Val Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val  
Glu Trp Leu His Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Met Leu Gln  
Arg Ala

配列番号：3 4

配列の長さ：9 2

配列の型：P R T

その他の情報：α3 ドメイン

配列

Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His  
Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu  
Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln Asp Gly Glu Gly His Thr Gln Asp  
Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln  
Lys Trp Ala Ala Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr  
Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Val Thr Leu  
Arg Trp

配列番号：3,5

配列の長さ：63

配列の型：P R T

その他の情報：膜貫通ドメイン

配列

Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala  
Gly Leu Val Leu Leu Gly Ser Val Val Ser Gly Ala Val Val Ala  
Ala Val Ile Trp Arg Lys Lys Ser Ser Gly Gly Lys Gly Ser  
Tyr Ser Lys Ala Glu Trp Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Glu Ser  
His Ser Leu \*

配列番号：3,6

配列の長さ：72

配列の型：D N A

その他の情報：変型 SP

配列

atggcggtca tggcgccccc aaccctcgtc ctgctactct cggggggccct gaccctgacc 60  
gagacctggg cg

配列番号：3,7

配列の長さ： 270

配列の型： DNA

その他の情報： α1 ドメイン

配列

ggctcccaact ccttgaagta tttccacact tccgtgtccc ggcccgccg cggggagccc	60
cgcttcatct ctgtgggcta cgtggacgac acccagttcg tgcccttcga caacgacgcc	120
gcgagtccga gcatggtgcc gcggggccg tggatggagc aggaggggtc agagtattgg	180
gaccgggaga cacggagcgc cagggacacc gcacagattt tccgagtcaa tctgcggacg	240
ctgcgcggct actacaatca gagcgaggcc	

配列番号： 38

配列の長さ： 276

配列の型： DNA

その他の情報： α2 ドメイン

配列

gggtctcaca ccctgcagtg gatgcattggc tgcgagctgg ggcccgacag gcgcttcctc	60
cgcgggtatg aacagttcgc ctacgacggc aaggattatc tcaccctgaa tgaggacctg	120
cgctccttga cccgcgttggc cactgcggct cagatctcca agcgcaagtg tgaggccggcc	180
<u>aatgtggctg aacaaaggag agcctacctg gagggcacgt gcgtggagtg gctccacaga</u>	240
<u>tacctggaga acgggaagga gatgtgcag cgccgc</u>	

配列番号： 39

配列の長さ： 276

配列の型： DNA

その他の情報： α3 ドメイン

配列

gagcccccaa agacacacgt gactcaccac cccatctctg accatgaggc caccctgagg	60
tgctggccccc tgggcttcta ccctgcggag atcacactga cctggcagca gcatggggag	120
ggccataaccc aggacacggc gctcgtggag accaggcctg cagggatgg aaccttccag	180
aagtgggcag ctgtgggttgt gccttcttga gaggagcaga gatacacgtg ccatgtgcag	240

catgaggggc tacccgagcc cgtcaccctg agatgg

配列番号： 4 0

配列の長さ： 1 9 2

配列の型： D N A

その他の情報： 膜貫通 ドメイン

配列

aagccggctt cccagccccac catccccatc gtgggcatca ttgctggcct ggttctcctt 60  
ggatctgtgg tctctggagc tgtggttgct gctgtgatat ggaggaagaa gagctcaggt 120  
ggaaaaggag ggagctactc taaggctgag tggagcgaca gtgcccaggg gtctgagtct 180  
cacagcttgt aa

配列番号： 4 1

配列の長さ： 2 4

配列の型： P R T

その他の情報： 改変型 SP

配列

Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Val Leu Leu Leu Ser Gly  
Ala Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala

配列番号： 4 2

配列の長さ： 9 0

配列の型： P R T

その他の情報： a 1 ドメイン

配列

Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ser Val Ser Arg Pro  
Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp  
Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met  
Val Pro Arg Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr Trp  
Asp Arg Glu Thr Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg

Val Asn Leu Arg Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala

配列番号 : 4 3

配列の長さ : 9 2

配列の型 : P R T

その他の情報 : α2 ドメイン

配列

Gly Ser His Thr Leu Gln Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro  
Asp Arg Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly  
Lys Asp Tyr Leu Thr Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala  
Val Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys Arg Lys Cys Glu Ala Ala  
Ser Glu Ala Glu His Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Asp Thr Cys Val  
Glu Trp Leu His Lys Tyr Leu Glu Lys Gly Lys Glu Thr Leu Leu  
His Leu

配列番号 : 4 4

配列の長さ : 9 2

配列の型 : P R T

その他の情報 : α3 ドメイン

配列

Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His  
Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu  
Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln Asp Gly Glu Gly His Thr Gln Asp  
Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln  
Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr  
Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Val Thr Leu  
Arg Trp

配列番号 : 4 5

配列の長さ : 6 3

配列の型： P R T

その他の情報： 膜貫通ドメイン

配列

```
Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala
Gly Leu Val Leu Leu Gly Ser Val Val Ser Gly Ala Val Val Ala
Ala Val Ile Trp Arg Lys Lys Ser Ser Gly Gly Lys Gly Ser
Tyr Ser Lys Ala Glu Trp Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Glu Ser
His Ser Leu *
```

配列番号： 4 6

配列の長さ： 72

配列の型： D N A

その他の情報： 改変型 SP

配列

```
atggcggtca tggcgccccc aaccctcgtc ctgctactct cggggggccct gaccctgacc 60
gagacacctggg cg
```

配列番号： 4 7

配列の長さ： 270

配列の型： D N A

その他の情報： α1 ドメイン

配列

```
ggctcccaact ccttgaagta ttcccacact tccgtgtccc ggcccgcccg cggggagccc 60
cgcttcatct ctgtgggcta cgtggacgac acccagttcg tgcgcttcga caacgacgcc 120
gcgagtcgca ggatggtgcc gcggcgccg tggatggagc aggagggtc agagtattgg 180
gaccgggaga cacggagcgc cagggacacc gcacagattt tccgagtgaa tctgcggacg 240
ctgcgcggct actacaatca gagcgaggcc
```

配列番号： 4 8

配列の長さ： 276

配列の型：D N A

その他の情報：α 2 ドメイン

配列

```
gggtctcaca ccctgcagt gatgcattgc tgcgagctgg ggcccgacag gcgcttcctc 60
cgcggtatg aacagttcgc ctacgacggc aaggattatc tcaccctgaa tgaggacctg 120
cgctcctgga ccgcggtgga cactgcggct cagatctcca agcgcagatg tgaggcggcc 180
tctgaggcgg agcaccagag agcctacctg gaagacacat gcgtggagtg gctccacaaa 240
tacctggaga agggaaagga gacgctgctt cacctg
```

配列番号：4 9

配列の長さ：276

配列の型：D N A

その他の情報：α 3 ドメイン

配列

```
gagcccccaa agacacacgt gactcaccac cccatctctg accatgaggc caccctgagg 60
tgctgggccc tgggcttcta ccctgcggag atcacactga cctggcagca ggatggggag 120
ggccataaccc aggacacggg gctcgtggag accaggcctg cagggatgg aaccttccag 180
aagtggcag ctgtggtggt gccttctgga gaggagcaga gatacacgtg ccatgtgcag 240
catgagggc tacccgagcc cgtcaccctg agatgg
```

配列番号：5 0

配列の長さ：192

配列の型：D N A

その他の情報：膜貫通ドメイン

配列

```
aagccggctt cccagccccac catccccatc gtgggcatca ttgttgtggctt ggttctccctt 60
ggatctgtgg tctctggagc tgtggttgt gctgtgatat ggaggaagaa gagctcaggt 120
ggaaaaggag ggagctactc taaggctgag tggagcgcaca gtgcccgagg gtctgagtct 180
cacagcttgt aa
```

配列番号：5 1

配列の長さ：21

配列の型：P R T

その他の情報：HLA-E の SP

配列

Met Val Asp Gly Thr Leu Leu Leu Leu Ser Glu Ala Leu Ala  
Leu Thr Gln Thr Trp Ala

配列番号：5 2

配列の長さ：90

配列の型：P R T

その他の情報：α1 ドメイン

配列

Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ser Val Ser Arg Pro  
Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp  
Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met  
Val Pro Arg Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr Trp  
Asp Arg Glu Thr Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg  
Val Asn Leu Arg Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala

配列番号：5 3

配列の長さ：92

配列の型：P R T

その他の情報：α2 ドメイン

配列

Gly Ser His Thr Leu Gln Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro  
Asp Arg Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly  
Lys Asp Tyr Leu Thr Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala  
Val Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Glu Gln Lys Cys Asn Asp Ala  
Ser Glu Ala Glu His Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Asp Thr Cys Val

Glu Trp Leu His Lys Tyr Leu Glu Lys Gly Lys Glu Thr Leu Leu  
His Leu

配列番号：5 4

配列の長さ：9 2

配列の型：P R T

その他の情報：α3 ドメイン

配列

Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His  
Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu  
Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln Asp Gly Glu Gly His Thr Gln Asp  
Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln  
Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr  
Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Val Thr Leu  
Arg Trp

配列番号：5 5

配列の長さ：6 3

配列の型：P R T

その他の情報：膜貫通ドメイン

配列

Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala  
Gly Leu Val Leu Leu Gly Ser Val Val Ser Gly Ala Val Val Ala  
Ala Val Ile Trp Arg Lys Lys Ser Ser Gly Gly Lys Gly Ser  
Tyr Ser Lys Ala Glu Trp Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Glu Ser  
His Ser Leu \*

配列番号：5 6

配列の長さ：6 3

配列の型：D N A

その他の情報 : HLA-E の SP

配列

atggtagatg gaaccctcct tttactcctc tcggaggccc tggcccttac ccagacctgg 60  
gcg

配列番号 : 5 7

配列の長さ : 270

配列の型 : DNA

その他の情報 : α1 ドメイン

配列

ggctcccaact ctttgaagta ttccacact tccgtgtccc ggcccgccg cggggagccc 60  
cgcttcatct ctgtgggcta cgtggacgac acccagttcg tgctgttgcg caacgacgcc 120  
gcgagtcgaa ggtatggtgcc gcggcgccg tggatggagc aggaggggtc agagtattgg 180  
gaccgggaga cacggagcgc cagggacacc gcacagattt tccgagtgaa tctgcggacg 240  
ctgcgcggct actacaatca gagcgaggcc

配列番号 : 5 8

配列の長さ : 276

配列の型 : DNA

その他の情報 : α2 ドメイン

配列

gggtctcaca ccctgcagtg gatgcattggc tgctgttccc ggcccgacag gcttcctc 60  
cgcggtatg aacagttcgc ctacgacggc aaggattatc tcaccctgaa tgaggacctg 120  
cgctccgttga ccgcgggttga cacggcggtt cagatctccg agcaaaatgt taatgtgcc 180  
tctgaggcgg agcaccagag agcctacctg gaagacacat gcgtggagtg gctccacaaa 240  
tacctggaga aggggaagga gacgctgctt cacctg

配列番号 : 5 9

配列の長さ : 276

配列の型 : DNA

その他の情報：α3ドメイン

配列

```

gagcccccaa agacacacgt gactcaccac cccatctctg accatgaggc caccctgagg 60
tgctgggccc tgggcttcta ccctgcggag atcacactga cctggcagca ggatggggag 120
ggccataaccc aggacacacgga gctcgtagg accaggcctg cagggatgg aaccttccag 180
aagtggcag ctgtggtggt gccttctgga gaggagcaga gatacacgtg ccatgtgcag 240
catgaggggc tacccgagcc cgtcaccctg agatgg

```

配列番号：60

配列の長さ：192

配列の型：DNA

その他の情報：膜貫通ドメイン

配列

```

aagccggctt cccagccccac catccccatc gtgggcatca ttgctggcct gtttcctt 60
ggatctgtgg tctctggagc tgggttgct gctgtgatat ggaggaagaa gagctcaggt 120
ggaaaaggag ggagctactc taaggctgag tggagcgaca gtgcccaggg gtctgagtct 180
cacagcttgt aa

```

配列番号：61

配列の長さ：24

配列の型：PRT

その他の情報：改变型SP

配列

```

Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Val Leu Leu Leu Ser Gly
Ala Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala

```

配列番号：62

配列の長さ：90

配列の型：PRT

その他の情報：α1ドメイン

## 配列

Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ser Val Ser Arg Pro  
 Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp  
 Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met  
 Val Pro Arg Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr Trp  
 Asp Arg Glu Thr Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg  
 Val Asn Leu Arg Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala

配列番号：6 3

配列の長さ：92

配列の型：P R T

その他の情報：α2 ドメイン

## 配列

Gly Ser His Thr Leu Gln Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro  
 Asp Arg Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly  
 Lys Asp Tyr Leu Thr Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala  
 Val Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Glu Gln Lys Cys Asn Asp Ala  
 Ser Glu Ala Glu His Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Asp Thr Cys Val  
 Glu Trp Leu His Lys Tyr Leu Glu Lys Gly Lys Glu Thr Leu Leu  
 His Leu

配列番号：6 4

配列の長さ：92

配列の型：P R T

その他の情報：α3 ドメイン

## 配列

Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His  
 Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu  
 Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln Asp Gly Glu Gly His Thr Gln Asp  
 Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln

Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr  
Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Val Thr Leu  
Arg Trp

配列番号： 6 5

配列の長さ： 6 3

配列の型： P R T

その他の情報： 膜貫通ドメイン

配列

Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala  
Gly Leu Val Leu Leu Gly Ser Val Val Ser Gly Ala Val Val Ala  
Ala Val Ile Trp Arg Lys Lys Ser Ser Gly Gly Lys Gly Ser  
Tyr Ser Lys Ala Glu Trp Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Glu Ser  
His Ser Leu \*

配列番号： 6 6

配列の長さ： 7 2

配列の型： D N A

その他の情報： 改変型 SP

配列

atggcggtca tggcgccccc aaccctcgtc ctgctactct cggggccct gaccctgacc 60  
gagacctggg cg

配列番号： 6 7

配列の長さ： 2 7 0

配列の型： D N A

その他の情報： α 1 ドメイン

配列

ggctcccaact ccttgaagta ttccacact tccgtgtccc ggcccgccg cggggagccc 60  
cgcttcatct ctgtggctta cgtggacgac acccagttcg tgcgcttcga caacgacgcc 120

gcgagtccga ggatggtgcc gcgggcgccc tggatggagc aggaggggtc agagtattgg 180  
gaccgggaga cacggagcgc cagggacacc gcacagattt tccgagtcaa tctgcggacg 240  
ctgcgcggct actacaatca gagcgaggcc

配列番号： 6 8

配列の長さ： 276

配列の型： D N A

その他の情報： α2 ドメイン

配列

gggtctcaca ccctgcagtg gatgcattggc tgcgagctgg ggcccgacag gcgcttcctc 60  
cgccgggtatg aacagttcgc ctacgacggc aaggattatc tcaccctgaa tgaggacctg 120  
cgctccctgga ccgcggtgga cacggcggct cagatctccg agcaaaaagtg taatgatgcc 180  
tctgaggcgg agcaccagag agcctacctg gaagacacat gcgtggagtg gctccacaaa 240  
tacctggaga agggaaagga gacgctgctt cacctg

配列番号： 6 9

配列の長さ： 276

配列の型： D N A

その他の情報： α3 ドメイン

配列

gagcccccaa agacacacgt gactcaccac cccatctctg accatgaggc caccctgagg 60  
tgctgggccc tgggcttcta ccctgcggag atcacactga cctggcagca ggatggggag 120  
ggccataaccc aggacacggg gctcgtggag accaggcctg cagggatgg aaccttccag 180  
aagtggcag ctgtggtggt gccttctgga gaggagcaga gatacacgtg ccatgtcag 240  
catgagggc tacccgagcc cgtcaccctg agatgg

配列番号： 7 0

配列の長さ： 192

配列の型： D N A

その他の情報： 膜貫通ドメイン

**配列**

aagccggctt cccagccccac catccccatc gtgggcataca ttgctggcct gtttcctt 60  
 ggatctgtgg tctctggagc tgtggttgct gctgtatat ggaggaagaa gagctcagg 120  
 ggaaaaggag ggagctactc taaggctgag tggagcgaca gtgcccagggt gtctgagtct 180  
 cacagcttgt aa

**配列番号： 7 1****配列の長さ： 21****配列の型： P R T****その他の情報： HLA-E の SP****配列**

Met Val Asp Gly Thr Leu Leu Leu Leu Ser Glu Ala Leu Ala  
 Leu Thr Gln Thr Trp Ala

**配列番号： 7 2****配列の長さ： 90****配列の型： P R T****その他の情報： α1 ドメイン****配列**

Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ala Val Ser Arg Pro  
 Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp  
 Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met  
 Val Pro Arg Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr Trp  
 Asp Arg Glu Thr Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg  
 Val Asn Leu Arg Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala

**配列番号： 7 3****配列の長さ： 92****配列の型： P R T****その他の情報： α2 ドメイン**

## 配列

Gly Ser His Thr Leu Gln Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro  
 Asp Arg Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly  
 Lys Asp Tyr Leu Thr Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala  
 Val Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Glu Gln Lys Cys Asn Asp Ala  
 Ser Glu Ala Glu His Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Asp Thr Cys Val  
 Glu Trp Leu His Lys Tyr Leu Glu Lys Gly Lys Glu Thr Leu Leu  
 His Leu

配列番号：74

配列の長さ：92

配列の型：P R T

その他の情報：α3 ドメイン

## 配列

Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His  
 Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu  
 Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln Asp Gly Glu Gly His Thr Gln Asp  
 Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln  
 Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr  
 Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Val Thr Leu  
 Arg Trp

配列番号：75

配列の長さ：63

配列の型：P R T

その他の情報：膜貫通ドメイン

## 配列

Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala  
 Gly Leu Val Leu Leu Gly Ser Val Val Ser Gly Ala Val Val Ala  
 Ala Val Ile Trp Arg Lys Lys Ser Ser Gly Gly Lys Gly Ser

Tyr Ser Lys Ala Glu Trp Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Glu Ser  
His Ser Leu \*

配列番号： 7 6

配列の長さ： 63

配列の型： DNA

その他の情報： HLA-E の SP

配列

atggtagatg gaaccctcct tttactcctc tcggaggccc tggcccttac ccagacctgg 60  
gcg

配列番号： 7 7

配列の長さ： 270

配列の型： DNA

その他の情報： α1 ドメイン

配列

ggctcccaact ccttgaagtā tttccacact gccgtgtccc ggcccgccg cggggagccc 60  
cgcttcatct ctgtgggcta cgtggacgac acccagttcg tgcgcttcga caacgacgcc 120  
gcgagtccga ggtatggtgcc gcgggcgcgc tggtatggagc aggagggtc agagtattgg 180  
gaccgggaga cacggagcgc cagggacacc gcacagattt tccgagtgaa tctgcggacg 240  
ctgcgcggct actacaatca gagcgaggcc

配列番号： 7 8

配列の長さ： 276

配列の型： DNA

その他の情報： α2 ドメイン

配列

gggtctcaca ccctgcagtg gatgcattggc tgcgagctgg ggcccgacag ggcgttcctc 60  
cgcgggtatg aacagttcgc ctacgacggc aaggattatc tcaccctgaa tgaggacctg 120  
cgctccctgga ccgcggtgga cacggcggct cagatctccg agcaaaaagttg taatgatgcc 180

tctgaggcgg agcaccagag agcctacctg gaagacacat gcgtggagtg gctccacaaa 240  
tacctggaga aggggaagga gacgctgctt cacctg

配列番号：79

配列の長さ：276

配列の型：DNA

その他の情報：α3ドメイン

配列

gagcccccaa agacacacgt gactcaccac cccatctctg accatgaggc caccctgagg 60  
tgctgggccc tgggcttcta ccctgcggag atcacactga cctggcagca ggatggggag 120  
ggccataaccc aggacacgga gctcgtagg accaggcctg cagggatgg aaccttccag 180  
aagtggcag ctgtggtggt gccttctgga gaggagcaga gatacacgtg ccatgtgcag 240  
catgagggc tacccgagcc cgtcaccctg agatgg

配列番号：80

配列の長さ：192

配列の型：DNA

その他の情報：膜貫通ドメイン

配列

aagccggctt cccagccccac catccccatc gtgggcatca ttgctggcct ggttctccctt 60  
ggatctgtgg tctctggagc tgtggttgct gctgtgatat ggaggaagaa gagctcaggt 120  
ggaaaaggag ggagctactc taaggctgag tggagcgaca gtgcccaggg gtctgagtct 180  
cacagcttgt aa

配列番号：81

配列の長さ：24

配列の型：PRT

その他の情報：改变型SP

配列

Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Val Leu Leu Leu Ser Gly

Ala Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala

配列番号： 8 2

配列の長さ： 9 0

配列の型： P R T

その他の情報： α1 ドメイン

配列

Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ala Val Ser Arg Pro  
Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp  
Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met  
Val Pro Arg Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr Trp  
Asp Arg Glu Thr Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg  
Val Asn Leu Arg Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala

配列番号： 8 3

配列の長さ： 9 2

配列の型： P R T

その他の情報： α2 ドメイン

配列

Gly Ser His Thr Leu Gln Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro  
Asp Arg Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly  
Lys Asp Tyr Leu Thr Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala  
Val Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Glu Gln Lys Cys Asn Asp Ala  
Ser Glu Ala Glu His Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Asp Thr Cys Val  
Glu Trp Leu His Lys Tyr Leu Glu Lys Gly Lys Glu Thr Leu Leu  
His Leu

配列番号： 8 4

配列の長さ： 9 2

配列の型： P R T

その他の情報：α3 ドメイン

配列

Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His  
Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu  
Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln Asp Gly Glu Gly His Thr Gln Asp  
Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln  
Lys Trp Ala Ala Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr  
Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Val Thr Leu  
Arg Trp

配列番号：8 5

配列の長さ：63

配列の型：P R T

その他の情報：膜貫通ドメイン

配列

Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala  
Gly Leu Val Leu Leu Gly Ser Val Val Ser Gly Ala Val Val Ala  
Ala Val Ile Trp Arg Lys Lys Ser Ser Gly Gly Lys Gly Ser  
Tyr Ser Lys Ala Glu Trp Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Glu Ser  
His Ser Leu \*

配列番号：8 6

配列の長さ：73

配列の型：D N A

その他の情報：改変型 SP

配列

atggcggtca tggcgcccg aaccctcgtc ctgctactct cggggggccct gaccctgacc 60  
gagacctggg cg

配列番号：8 7

配列の長さ : 270

配列の型 : DNA

その他の情報 : α1 ドメイン

配列

```
ggctcccaact ccttgaagta tttccacact gccgtgtccc ggcccgccg cggggagccc 60
cgcttcatct ctgtggccta cgtggacgac acccagttcg tgcgttcga caacgacgcc 120
gcgagtccga gcatggtgcc gcgggcgcg tggatggagc aggaggggtc agagtattgg 180
gaccgggaga cacggagcgc cagggacacc gcacagatt tccgagtgaa tctgcggacg 240
ctgcgcggct actacaatca gagcgaggcc
```

配列番号 : 88

配列の長さ : 276

配列の型 : DNA

その他の情報 : α2 ドメイン

配列

```
gggtctcaca ccctgcagtg gatgcattgc tgcgagctgg ggcccgacag gcgcttcctc 60
cgcggtatg aacagttcgc ctacgacggc aaggattatc tcaccctgaa tgaggacctg 120
cgctccctgga ccgcggtgga cacggcggct cagatctccg agcaaaagt taatgtgcc 180
tctgaggcgg agcaccagag agcctacctg gaagacacat gcgtggagtg gctccacaaa 240
tacctggaga aggggaagga gacgctgctt cacctg
```

配列番号 : 89

配列の長さ : 276

配列の型 : DNA

その他の情報 : α3 ドメイン

配列

```
gagcccccaa agacacacgt gactcaccac cccatctctg accatgaggc caccctgagg 60
tgctggggcc tggccttcta ccctgcggag atcacactga cctggcagca ggatgggag 120
ggccataccc aggacacgga gctcggtggag accaggcctg cagggatgg aaccttccag 180
aagtgggcag ctgtggtggt gccttctgga gaggagcaga gatacacgtg ccatgtcag 240
```

catgaggggc tacccgagcc cgtcaccctg agatgg

配列番号：90

配列の長さ：192

配列の型：D N A

その他の情報：膜貫通ドメイン

配列

aagccggctt cccagccccac catccccatc gtgggcatca ttgctggcct ggttctcctt 60  
ggatctgtgg tctctggagc tgtggttgct gctgtgatat ggaggaagaa gagctcaggt 120  
ggaaaaggag ggagctactc taaggctgag tggagcgaca gtgcccgagg gtctgagtct 180  
cacagcttgt aa